Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Würzburg.
Vorstand: Prof. Dr. F. Flury.

Vergleichende pharmakologische Untersuchungen über Digitalissaponine.

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät der

Bayer. Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Erich Aye

aus

Frankfurt/Oder.

1938

Buchdruckerei Richard Mayr, Würzburg.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg.

Referent:
Professor Dr. phil. et med. Ferdinand Flury.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit gewidmet!

Inhaltsverzeichnis.

Seite:

I. Einleitung
Allgemeines über Saponine 7

II. Vorkommen, chemische Eigenschaften und Darstellung der Digitalissaponine 9

III. Versuche mit Digitalissaponinen
a) Untersuchung über hämolytische Wirkungen . .
1. Bestimmung der Hämolysewirkung an gewaschenen Blutkörperchen 12
2. Bestimmung des hämolytischen Index . . . 14
b) Versuche mit Paramäcien 14
c) Versuche mit Kaulquappen 15
d) Versuche am isolierten Froschherz 16
e) Bestimmung der Schaumzahl 18
f) Bestimmung der Erniedrigung der Oberflächenspannung des Wassers 19

IV. Besprechung der Ergebnisse
a) Hämolyseversuche 20
b) Versuche an Paramäcien 22
c) Versuche an Kaulquappen 22
d) Versuche am isolierten Froschherzen 22
e) Versuche über Schaumzahl und Erniedrigung der Oberflächenspannung 23

V. Zusammenfassung 25

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543526_0103

I. Einleitung.

Unter Saponinen versteht man eine bestimmte Klasse von Glykosiden, die sich durch gemeinsame chemische und physikalische Eigenschaften und gemeinsame biologische Wirkungen auszeichnen. Sie kommen ausschließlich im Pflanzenreich vor und sind dort sehr verbreitet. Besonders einige Pflanzenfamilien, wie die Caryophyllaceae, Polygalaceae und die Primulaceae liefern viele saponinhaltige Drogen. Über die pflanzenphysiologische Bedeutung der Saponine und ihre Entstehung, sowie ihre jahreszeitliche Verteilung in den verschiedenen Pflanzenteilen ist nur wenig bekannt.

Wie alle Glykoside sind die Saponine durch Hydrolyse mit verdünnten Säuren in einen zuckerfreien Anteil, das Sapogenin und einen Zuckerbestandteil zerlegbar. Die chemische Struktur einer großen Anzahl von Sapogeninen ist neuerdings, insbesondere unter Benutzung der Selendehydrierungsmethode, aufgeklärt worden. Es handelt sich darnach um Stoffe, die den Gallensäuren und Sterinen nahe verwandt sind[1]). Nach den Endprodukten dieser Dehydrierung kann man die Sapogenine in zwei Gruppen einteilen: Gruppe I, die sich auf das Methyl-cyclopentenophenanthren, und Gruppe II, die sich auf ein 1,2,7-Trimethylnaphthalin zurückführen lassen.

Am Aufbau der Zuckeranteile sind verschiedene Hexosen und Pentosen bzw. Glucuronsäure beteiligt.

Die charakteristischste Allgemeinreaktion auf Saponine ist eine Rotfärbung mit konzentrierter Schwefelsäure, die sich nach Van der Haar[2]) auf einen, allen Saponinen gemeinsamen Terpenkern zurückführen läßt.

Die Löslichkeit der Saponine in Wasser ist verschieden. Man unterscheidet gut wasserlösliche, neutrale Saponine, die nach Kobert[3]) mit basischem Bleiacetat ausfällbar sind, und schwer wasser-

1) Lettré u. Inhoffen: Zusammenfassende Darstellung „Über Sterine, Gallensäuren u. verwandte Naturstoffe." Berlin 1936. S. 156.
2) Biochem. Ztschr. **76**, 333 (1916).
3) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **23**, 233 (1887).

lösliche, saure Saponine, die sich mit neutralem Bleiacetat ausfällen lassen und durch Ammoniumsulfatlösung aus ihren Lösungen ausgesalzen werden können.

Von den physikalischen Eigenschaften der Saponine ist am längsten bekannt die Schaumbildung ihrer wässerigen Lösungen, nach der sie auch ihren Namen erhalten haben. Sie ist eine Folge der Erniedrigung der Oberflächenspannung des Wassers und der Fähigkeit der Häutchenbildung. Die Saponine vermögen außerdem Farbstoffe und ähnliche Stoffe zu binden und als Schutzkolloide zu wirken, wodurch sie z. B. die Bildung von Emulsionen begünstigen und andererseits die Filtration feiner Niederschläge erschweren.

Als allgemeine pharmakologische Wirkungen der Saponine sind zu nennen vor allem ihr starkes Hämolysierungsvermögen, ihre intensive Giftwirkung auf verschiedene Bakterien, auf Protozoen, Fische und Kaulquappen, ferner gewisse Wirkungen auf das isolierte Kaltblüterherz, die Reizwirkung auf die Schleimhäute der Nase, des Mundes, der Bindehaut und auf die verletzte Haut, schließlich toxische Wirkungen bei intravenöser Einspritzung. Die meisten Saponine werden vom ungeschädigten Darmepithel nicht oder nur schwer resorbiert, fördern aber die Resorption von Giften und Nahrungsstoffen vom Darm aus.

Auf Grund dieser Eigenschaften finden die Saponine seit langem Verwendung in Technik und Therapie. Durch ihr Schaumvermögen und ihre Eigenschaft, Kohlensäure durch den Schaum am Entweichen zu verhindern, finden Saponine in neuerer Zeit Verwendung als Feuerlöschmittel und zur Herstellung von Limonaden. Durch die Verminderung der Oberflächenspannung des Wassers machen sie gewisse Stoffe leichter benetzbar. Darin und in ihrer neutralen Reaktion liegt der Grund ihrer Verwendung als Waschmittel für empfindliche Stoffe als Ersatz für die alkalisch reagierenden Seifen. Therapeutisch werden Saponindrogen hauptsächlich als Expectorantien gebraucht. Eine genaue pharmakologische Erklärung für diese Wirkung ist noch nicht möglich. Das gleiche gilt bezüglich der diuretischen Wirkung mancher saponinhaltiger Drogen. Die angebliche antiluetische Wirkung der Rad. Sarsaparillae, besonders in Form des Decoct. Zittmanni cps. dürfte wohl in ihrer zellreizenden roborierenden Wirkung, hervorgerufen durch Resorptionsförderung

von Nahrungsstoffen und der purgierenden Wirkung der Zusätze des Decoctes zu suchen sein.

II. Vorkommen, chemische Eigenschaften und Darstellung der Digitalissaponine.

Von allen Saponinen sind chemisch am besten untersucht die Saponine der Digitalisgruppe, die zu den neutralen Saponinen und nach ihrem Geninkern zu der oben erwähnten Gruppe I gehören. Bisher wurde festgestellt, daß sich 4 verschiedene Saponine in den Digitalisarten vorfinden. Aus den Samen von Digitalis purpurea wurden von Kiliani zum ersten Male die beiden Saponine Digitonin und Gitonin dargestellt. Windaus[4]) wies neben diesen, von ihm später völlig rein dargestellten Saponinen, noch ein Gemisch von anderen Saponinen nach, die physikalisch nicht voneinander zu trennen waren. Erst nach Hydrolyse dieses Gemisches und Oxydation der entstandenen Genine stellte er durch genaue Untersuchung der Oxydationsprodukte fest, daß im Digitalissamen die Glykoside von 4 verschiedenen Geninen enthalten sind, nämlich von Digitogenin, Gitogenin, einem Isomeren des Gitogenins und einem später als Tigogenin bezeichneten Aglukon. Aus den Blättern von Digitalis purpurea stellten Jacobs und Fleck[5]) durch Hydrolyse eines Rohgitonins Gitogenin und Tigogenin her. Windaus und Brunken[6]) hatten früher schon freies Gitogenin in den Blättern gefunden. Aus einem Extrakt der Blätter von Digitalis lanata isolierte schließlich Tscheche[7]) nach Hydrolyse Tigogenin und später[8]) auch reines Tigonin.

Die Reindarstellung des Digitonins aus dem Samen von Digitalis purpurea ist trotz seines guten Kristallisationsvermögens schwer. Die alten Handelspräparate von Digitonin enthalten deshalb nach Windaus gelegentlich bis zu 15% und mehr Gitonin. Dies zeigt sich in der schlechten Fällbarkeit der wäßrigen Lösungen derartiger Präparate mit Äther. Nach Windaus[9]) fällt aus einer wäßrigen Lösung Äther das Digitonin sofort, das Gitonin dagegen erst nach 1½ Stun-

4) Ztschr. f. physiol. Chemie **150**, 205 (1925).
5) Journ. of biol. Chem. **88**, 545 (1930).
6) Ztschr. f. physiol. Chemie **145**, 37—39 (1925).
7) Ber. d. chem. Ges. **68**, 1090 (1935).

den. Nach dieser Methode erhält man ein reines Digitonin von der Formel $C_{56}H_{92}O_{29}$, schwer löslich in Alkohol, etwas leichter löslich in Wasser. Bei der Hydrolyse soll nach Kiliani und Merck[10]) das Digitonin in sein Genin von der Formel $C_{27}H_{44}O_5$ und 4 Mol. Galaktose und 1 Mol. Xylose zerfallen. Nach Tschesche[11]) besteht die Zuckerkomponente bei Digitonin, ebenso wie bei Tigonin aus 2 Mol. Galaktose, 2 Mol. Glukose und 1 Mol. Xylose.

Das Digitogenin ist gut kristallisierbar, in Wasser schwer, in Alkohol leichter löslich und hat einen Schmelzpunkt von 280—283°. Es enthält 3 sekundäre Alkoholgruppen; an eine von diesen ist beim Glykosid die Zuckerkomponente gebunden.

Zur Reindarstellung des Gitonins wird das mit Gitonin verunreinigte Digitonin nach der Reinigungsvorschrift von Kiliani[12]) in 95% Alkohol heiß gelöst und mehrere Wochen stehen gelassen. Da Digitonin in 95% Alkohol leichter löslich ist, fällt zunächst nur Gitonin aus. Durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Alkohol wird ein reines Gitonin von der Formel $C_{50}H_{82}O_{23}$ erhalten, das in Alkohol schwer, in Wasser leichter löslich ist und sich bei 272° zersetzt. Durch Hydrolyse entsteht aus ihm Gitogenin von der Formel $C_{27}H_{44}O_4$ und die gleichen Zuckerarten, wie beim Digitonin, dabei aber ein Mol. Glukose weniger. Das Gitogenin enthält zwei sekundäre Alkoholgruppen.

Tigonin kann nach den Vorschriften von Tscheche[13]) aus den Mutterlaugen, die bei der Gewinnung des Lanadigins bei der Firma P. Beiersdorf, Hamburg, zurückbleiben, gewonnen werden. Es wird dabei zur Mutterlauge Cholesterin im Überschuß gegeben und dann im Wasserbade eingeengt. Das ausgefallene Cholesterin-Tigonin wird abfiltriert, das überschüssige Cholesterin mit Äther entfernt und die Additionsverbindung durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Äthanol und Methanol gereinigt. Der so erhaltene, gut kristallisierende Stoff wird schließlich mehrmals in Pyridin gelöst und daraus mit Äther gefällt. Das Tigonin bildet ein amorphes, hygroskopi-

8) Ber. d. chem. Ges. **69**, 1665 (1936).
9) Ztschr. f. physiol. Chemie **150**, 205 (1925).
10) Ber. d. chem. Ges. **59**, 2462 (1926).
11) Ber. d. chem. Ges. **69**, 1665 (1936).
12) Ber. d. chem. Ges. **49**, 704 (1916); **51**, 1613 (1918).
13) Ber. d. chem. Ges. **69**, 1665 (1936).

sches, zwischen 220 und 260° unscharf schmelzendes Präparat, das in Wasser leicht löslich ist. Aus der wässerigen Lösung ist es mit Äther nicht fällbar. Es hat die Formel $C_{56}H_{92}O_{27}$ und wird bei der Hydrolyse in Tigogenin, $C_{27}H_{44}O_3$ und dieselben Zuckerarten wie beim Digitonin übergeführt. Tigogenin ist in Wasser unlöslich und enthält eine sekundäre Alkoholgruppe.

III. Versuche mit Digitalissaponinen.

Da die Konstitution und die Reindarstellung der Digitalissaponine größtenteils erst in den letzten Jahren bearbeitet worden war, sind pharmakologische Untersuchungen bisher nur mit noch verunreinigten Präparaten oder mit Drogenauszügen gemacht worden.

In einer Arbeit von Stumpf[14]) aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Würzburg, wurden ein chemisch reines Digitonin, sein Genin und das Triacetyldigitogenin mit einem älteren Handelspräparat von Digitonin auf seine pharmakologische Wirkung hin verglichen.

Anschließend an diese Arbeit von Stumpf sollten jetzt die Wirkungen von Gitonin und Tigonin, sowie ihrer Genine und Acetylgenine, auf rote Blutkörperchen, Paramäcien, Kaulquappen, und das isolierte Froschherz mit denen des oben erwähnten reinen Digitonins verglichen werden.

Es wurden dazu Präparate von Gitonin und Tigonin verwandt, die nach den oben genannten Methoden selbst rein dargestellt worden waren. Ihre Genine und Acetylgenine waren aber so schwer wasserlöslich, daß Versuche mit ihnen nicht angestellt werden konnten. Ein Zusatz anderer Lösungsmittel, wie beispielsweise Alkohol, hätte keine eindeutigen Ergebnisse geliefert, da diese Stoffe in den erforderlichen Konzentrationen von sich aus schon Veränderungen bei den biologischen Versuchen hervorgerufen hätten.

14) Inaug.Diss. Würzburg 1937.

a) Untersuchung über hämolytische Wirkungen.

1. Bestimmung der Hämolysewirkung an gewaschenen Blutkörperchen.

Defibriniertes, durch Watte filtriertes Blut von Rindern, Schweinen und teilweise auch von Pferden wurde mit der zehnfachen Menge physiologischer Kochsalzlösung verdünnt und zentrifugiert. Die abgesetzten Blutkörperchen wurden noch dreimal mit derselben Menge physiologischer Kochsalzlösung „gewaschen", bis alles Blutserum entfernt war. Es wurde dann eine 0,5%ige Aufschwemmung dieser Blutkörperchen in physiologischer Kochsalzlösung hergestellt und davon je 4 ccm in eine Reihe von Reagenzgläschen gebracht. Dazu wurden in steigender Konzentration Verdünnungen der Saponine in physiologischer Kochsalzlösung gegeben und mit physiologischer Kochsalzlösung jedes Gläschen auf 5 ccm aufgefüllt. Es wurden so Verdünnungen von 1 : 1000—1 : 1 000 000 bei Tigonin, von 1 : 10 000—1 : 500 000 bei Gitonin und von 1 : 100 000—1 : 1 000 000 bei Digitonin erhalten.

Bei jeder der genannten Blutarten und auch bei jedem nochmaligem Versuch mit Blut eines neuen Tieres derselben Tierart wurde die Hämolysewirkung des Digitonins als Vergleichsobjekt mitbestimmt. Es zeigte sich auch bei diesen Versuchen die bekannte Erscheinung[15]), daß Blut derselben Tierart, von verschiedenen Tieren stammend, gewisse Unterschiede in seinem Verhalten gegenüber den gleichen Saponinlösungen aufwies und ferner, daß die Blutkörperchen ihre Resistenz nach eintägigem Stehen im Eisschrank verändert hatten.

15) L. Kofler, „Die Saponine.". S. 130. Springer 1937.

Tabelle der Hämolyseversuche.

Verdünnung	Rinderblut		Schweineblut			Pferdeblut		Rinderblut II	
	Tigonin	Digitonin	Digonin	Gitonin	Digitonin	Tigonin	Digitonin	Gitonin	Digitonin
1 : 1 000	—		—			Beginn			
1 : 1 250	—		—			Beginn			
1 : 1 660	—		—			—			
1 : 2 000	—		—			—			
1 : 2 250	—		—			—			
1 : 3 330	—		—			—			
1 : 4 000	—		—			—			
1 : 5 000	—		—			—			
1 : 10 000	—		—	<5"		—		5"	
1 : 12 000	—		—	<5"		—		10"	
1 : 16 000	—		—	5"		—		15"	
1 : 20 000	—		—	5"		—		15"	
1 : 25 000	—		—	6"		—		15"	
1 : 33 300	—		—	7"		—		25"	
1 : 40 000	—		—	9"		—		25"	
1 : 50 000	—		—	11"		—		30"	
1 : 100 000	—	3'	—	1'	40"	—	1'	2'	2'
1 : 125 000	—	4'50"	—	1'	50"	—	1'45"	3'	2'
1 : 166 000	—	6'30"	—	2'	1'	—	5'40"	5'30"	4'
1 : 200 000	—	14'45"	—	3'30"	1'40"	—	7'	7'	4'30"
1 : 250 000	—	23'	—	5'	2'50"	—	9'	10'	9'
1 : 333 000	—	44'	—	16'	10'	—	18'	17'30"	18'
1 : 400 000	—	47'	—	—	11'30"	—	28'30"	42'	19'
1 : 500 000	—	62'30"	—	—	—	—	—	—	23'30"
1 : 1 000 000	—	—	—	—		—	—	—	

Abkürzungen: ' = Minute, " = Sekunde.

Aus der Tabelle geht hervor, daß Tigonin bei Pferdeblut erst in Verdünnungen von 1 : 1000 und 1 : 1250 angedeutete, bei Schweine- und Rinderblut dagegen selbst in einer Verdünnung 1 : 1000 überhaupt keine hämolytische Wirkung zeigte.

Gitonin war hämolytisch wirksam bis zu Verdünnungen von 1 : 333 000 bei Schweineblut und von 1 : 400 000 bei Rinderblut. Seine Wirkung auf Pferdeblut konnte aus äußeren Gründen nicht untersucht werden.

Digitonin zeigte hämolytische Wirksamkeit bis zu Verdünnungen von 1 : 500 000 und darüber bei Rinderblut, von 1 : 400 000 bei Pferdeblut und von 1 : 400 000 bei Schweineblut.

2. Bestimmung des hämolytischen Index nach Kofler[16]).

Nach Kofler wird als „hämolytischer Index" die Verdünnung bezeichnet, bei der der zu untersuchende Stoff nach 12 Stunden in einer Aufschwemmung ungewaschener Blutkörperchen gerade noch Hämolyse hervorruft.

Ungewaschene Blutkörperchen von defibriniertem Rinderblut und Schweineblut wurden mit physiologischer Kochsalzlösung zu einer Aufschwemmung von 1% verdünnt und zu je 4 ccm dieser Aufschwemmung Lösungen der Saponine in physiologischer Kochsalzlösung in steigender Konzentration gegeben. Alle Gläschen wurden wieder mit physiologischer Kochsalzlösung auf 5 ccm aufgefüllt. Es wurden so Verdünnungen von 1 : 100 000—1 : 500 000 bei Digitonin und Gitonin und von 1 : 1000—1 : 5000 bei Tigonin angesetzt. Nach 12 Stunden wurde die Grenzkonzentration, bei der gerade noch Hämolyse eingetreten war, abgelesen. Es ergab sich als hämolytischer Index für

Digitonin	bei Rinderblut	1 : 250 000
Gitonin	„ „	1 : 250 000
Tigonin	„ „	unter 1 : 1000
Digitonin	„ Schweineblut	1 : 250 000
Gitonin	„ „	1 : 250 000
Tigonin	„ „	unter 1 : 1000.

b) Versuche mit Paramäcien.

Ein Aufguß von Paramäcien (Paramäcium caudatum), die in einem Heuaufguß gezüchtet worden waren, wurde mit Leitungswasser so verdünnt, daß sich je 4 ccm, die in Reagensgläschen gebracht wurden, etwa 30 Tiere befanden. Dazu wurden in steigender Konzentration Lösungen der Saponine gegeben und jedes Gläschen mit Leitungswasser auf 5 ccm aufgefüllt. Es ergaben sich so Verdünnungen von 1 : 10 000—1 : 500 000 bei Digitonin und Gitonin, und von 1 : 1000—1 : 50 000 bei Tigonin.

Die Prüfung, ob die Tiere sich noch selbständig bewegten, erfolgte zunächst eine Stunde lang mit Hilfe einer Lupe; nach 10 Stun-

16) L. Kofler, „Die Saponine" S. 149. Springer 1927.

den wurde dann nochmals die gerade noch tödliche Grenzkonzentration abgelesen. Nach längeren Beobachtungszeiten wurden die Ergebnisse ungenau, was sich durch den Tod einzelner Tiere auch in der Kontrollösung zeigte.

Digitonin wirkte in Verdünnungen bis zu 1 : 33 300 innerhalb einer Stunde tödlich; nach 10 Stunden waren bis zu 1 : 83 300 alle Tiere tot, in 1 : 100 000 lebten noch einige.

Gitonin wirkte bis zu Verdünnungen von 1 : 40 000 in einer Stunde tödlich; nach 10 Stunden war die Grenzkonzentration 1 : 71 400. Bei Tigonin lebten auch in Verdünnungen von 1 : 1000 nach 10 Stunden noch die meisten Tiere.

c) Versuche mit Kaulquappen.

Nach den Untersuchungen Overtons[17]) erfolgt der Tod der Kaulquappen in Saponinlösungen durch Ablösung der Haut- und Kiemenepithelien, sodaß ein ungehinderter Diffusionsaustausch zwischen den Plasmakristalloiden und einer umgebenden hypotonischen Lösung stattfinden kann. Durch die Abgabe von Salzen wird das Blutplasma selbst hypotonisch, was zur Wasserstarre und baldigem Tod führt. In isotonischer umgebender Lösung leben die Tiere viel länger.

Zu den Versuchen wurden Kaulquappen von Rana temporaria, bei denen gerade die Ausbildung der Hinterbeine begann, benutzt. Lösungen der Saponine wurden in steigender Konzentration in Gläser, die in 200 ccm Leitungswasser je 10 Tiere enthielten, gegeben, sodaß Verdünnungen von 1 : 200 000 bis 1 : 1 000 000 bei Digitonin und Gitonin und von 1 : 20 000 bis 1 : 100 000 bei Tigonin entstanden. Die Beobachtungszeit betrug insgesamt 24 Stunden. Die toten Tiere waren grau verfärbt, der Schwanz war eingerollt.

Nach 4 Stunden lebten in sämtlichen Gläsern noch alle Tiere.

Nach 16 Stunden waren in den Gläsern bis zu Verdünnungen von 1 : 250 000 bei Digitonin und Gitonin alle Tiere tot; bei der Verdünnung 1 : 333 000 bei Digitonin lebten noch 9 Tiere, von denen aber zwei auf Berührungen nur noch schwache Bewegungen zeigten. Nach 24 Stunden waren bei der Verdünnung 1 : 333 000

17) Lunds, Universitets Arsskrift N. F. Afd. 2 Band 9, Nr. 7 (1913) sowie Bd. 14, Nr. 7 (1918).

von Digitonin 3 Tiere tot, während bei Gitonin sich nichts verändert hatte. In den Tigoninlösungen lebten noch nach 24 Stunden sämtliche Tiere.

Man kann somit als Grenzkonzentration für Digitonin 1 : 333 000, für Gitonin 1 : 250 000 und für Tigonin eine Verdünnung unter 1 : 20 000 ansehen.

d) Versuche am isolierten Froschherzen.

Als Versuchsobjekte wurden Herzen männlicher Exemplare von Rana temporaria in der Straubschen Versuchsanordnung benutzt, und zwar so, daß in der Kanüle immer etwa 1 ccm Ringerlösung war.

Im allgemeinen ergab sich bei diesen Versuchen folgendes Bild: Digitonin ergab in einer Verdünnung von 1 : 500 000 in der Hälfte der Fälle eine leichte Steigerung der Hubhöhe, in einer Verdünnung 1 : 200 000 in den meisten Fällen deutliche Zunahme der Hubhöhe z. T. um fast 100%, die allmählich wieder zur Norm abfiel. In Verdünnungen von 1 : 100 000 und 1 : 50 000 ergab Digitonin neben einer Zunahme der systolischen Kraft gleichzeitig eine Verminderung der diastolischen Erschlaffung, was sich auf dem Kurvenbild in einem Ansteigen der Fußpunkte zeigte. Bei einer Verdünnung von 1 : 20 000 stiegen die Fußpunkte stark an, die Hubhöhe nahm zunächst ein wenig zu. Das Kurvenbild erinnerte bei diesen letzteren Versuchen sehr an die Wirkung starker Lösungen von Digitalisglykosiden.

Die Änderungen der Herztätigkeit, die durch Digitoninlösungen hervorgerufen waren, gingen auf Auswaschen mit Ringerlösung wieder zurück. Eine begünstigende Wirkung auf Rhythmusstörungen konnte bei diesen Versuchen nicht beobachtet werden, da die Herzen normal schlugen.

Lösungen von Tigonin in Verdünnungen von 1 : 200 000, 1 : 100 000 und 1 : 50 000 waren meist ohne Wirkung, nur vereinzelt zeigte sich im Beginn einge ganz geringe Zunahme der Hubhöhe. In Verdünnungen von 1 : 20 000 zeigte Tigonin geringe Zunahme der Hubhöhe, in Verdünnungen von 1 : 10 000 meist vorübergehenden Anstieg der Hubhöhe, gelegentlich gleichzeitiges Ansteigen der Fußpunkte.

Die Änderungen, die durch die Tigoninlösungen verursacht worden waren, gingen beim Auswaschen mit Ringerlösung wieder zurück. Eine Vergrößerung der Hubhöhe beim Auswaschen war nicht festzustellen. In den geprüften Verdünnungen zeigte das Tigonin keine begünstigende Wirkung auf bestehende Rhythmusstörungen, z. B. Gruppenbildung.

Mit Gitonin konnte aus äußeren Gründen nur eine geringere Anzahl von Versuchen gemacht werden. Es ergab sich daraus, daß bei Verdünnungen von 1 : 200 000 und 1 : 100 000 ähnliche Veränderungen eintraten, wie bei gleichen Verdünnungen des Digitonins. Gitonin in einer Verdünnung von 1 : 50 000 führte zu einem Ansteigen der Fußpunkte bei gleichzeitiger Zunahme der Hubhöhe, ähnlich wie bei Digitonin.

Bei einigen Versuchen wurde eine günstige Wirkung auf bestehende Rhythmusstörungen, z. B. ein Verschwinden von Gruppenbildung, beobachtet. Die Veränderungen der Herztätigkeit, die durch Gitonin hervorgerufen worden waren, gingen beim Auswaschen mit Ringerlösung wieder zurück.

Als Beispiel für die Untersuchungen diene folgender Versuch:

Isoliertes Herz von Rana temporaria (männlich) in der Straubschen Versuchsanordnung bei 21° Temperatur.

Normale Frequenz 34 Schläge/Minute. Hubhöhe 11 mm.

Die Hubhöhe stieg nach Auswaschen mit Ringerlösung auf 13 mm, nach weiterem dreimaligem Auswaschen zeigte sich in Hubhöhe und Frequenz keine Veränderung mehr.

I. Zugabe von Tigoninlösung 1 : 200 000:

Nach 20 Minuten noch keine Veränderung in Hubhöhe und Frequenz. Viermaliges Auswaschen mit Ringerlösung brachte einen leichten Rückgang der Hubhöhe auf 11 mm.

II. Zugabe von Digitoninlösung 1 : 200 000:

Es zeigten sich folgende Veränderungen:

Nach 7 Minuten war die Hubhöhe 11 mm, nach 11 Min. war sie auf 14,5 und nach 14 Min. auf 17 mm gestiegen. Nach weiteren 10 Min. sank sie auf 16 mm ab, um auf 4maliges Auswaschen mit Ringerlösung auf 7 mm zurückzugehen. Die Frequenz betrug

während der Digitoninwirkung gleichbleibend 34 Schläge/Minute und sank nach dem Auswaschen auf 28 Schläge/Minute.

Auf nochmalige Zugabe von Digitoninlösung 1 : 200 000 stieg die Hubhöhe von 7 mm innerhalb 4 Minuten auf 13 mm und blieb dann gleich, während die Frequenz sich nicht änderte. Nach viermaligem Auswaschen mit Ringerlösung sank die Hubhöhe dann wieder auf 6 mm ab.

III. Zugabe von Tigoninlösung 1 : 200 000 ergab keine Veränderungen. Bei viermaligem Auswaschen mit Ringerlösung sank die Hubhöhe auf 5 mm.

IV. Zugabe von Digitoninlösung 1 : 500 000 bewirkte leichten Anstieg der Hubhöhe auf 6 mm.

V. Zugabe von Tigoninlösung 1 : 100 000 ergab erst leichte Zunahme der Hubhöhe auf 6 mm, dann wieder Absinken auf 5½ mm. Nach viermaligem Auswaschen mit Ringerlösung weiteres Absinken auf 5 mm.

VI. Zugabe von Digitoninlösung 1 : 100 000:
Nach 1 Minute Hubhöhe 9 mm, Frequenz 28 Schläge/Minute.
nach 2 Min. Hubhöhe 7 mm, Fußpunkt um 2 mm heraufgerückt
nach 3 Min. Hubhöhe 5 mm, Fußpunkt um 1 mm heraufgerückt
nach 4 Min. Hubhöhe 4½ mm, Fußpunkt um 1 mm heraufgerückt
nach 5 Min. Hubhöhe 5 mm, Fußpunkt um 0 mm heraufgerückt.
nach 9 Min. Hubhöhe 5 mm.
Nach viermaligem Auswaschen mit Ringerlösung Gleichbleiben der Hubhöhe auf 5 mm.

e) Bestimmung der Schaumzahl nach Kofler[18]).

Kofler stellt die Schaumzahl in Anlehnung an die Bestimmung des Hämolytischen Index fest, indem er Drogenauszüge in steigender Konzentration in Reagenzgläschen von 16 mm lichter Weite bringt und mit physiologischer Kochsalzlösung auf je 10 ccm auffüllt. Jedes Reagenzglas wird dann mit dem Daumen verschlossen und 15 Sekunden kräftig in der Längsrichtung geschüttelt. Nach 15 Minuten wird die Schaumhöhe gemessen und das Reagenzglas, in dem die Schaumhöhe gerade ein Zentimeter beträgt, zur Be-

18) L. Kofler, Die Saponine, S. 130. Springer 1927. Berlin.

rechnung verwendet: Die Schaumzahl ist der reziproke Wert der in diesem Glas enthaltenen Verdünnung des Drogenauszuges.

Zur Bestimmung der Schaumzahl der drei Digitalissaponine wurden Verdünnungen des Digitonins und des Gitonins von 1 : 10 000 bis 1 : 100 000 und des Tigonins von 1 : 200 bis 1 : 1000 verwendet. Die Schaumzahl betrug bei Digitonin 33 000, bei Gitonin 12 500; bei Tigonin genügte eine Verdünnung 1 : 200 noch nicht, um die Schaumhöhe nach 15 Minuten noch auf 1 Zentimeter zu halten. Die Schaumzahl des Tigonins ist also sicher kleiner als 200.

Um annähernd einen Vergleich zu haben, welchen Konzentrationen von Digitonin und Gitonin das Tigonin bezüglich seines Schaumvermögens entspricht, wurde festgestellt, nach welcher Zeit der Schaum bei einer Verdünnung des Tigonins von 1 : 200 vollständig verschwunden war. Dies war schon nach 2½ Minuten der Fall. Damit der Schaum bei den Lösungen der anderen beiden Stoffe auch schon nach dieser Zeit verschwunden war, mußte bei Digitonin bis zu 1 : 400 000 und bei Gitonin bis zu 1 : 200 000 verdünnt werden. Auf Grund dieser Abwandlung der Koflerschen Methode verhält sich also das Schaumvermögen des Tigonins zu dem des Gitonins und Digitonins annähernd wie 1 : 1000 bzw. 1 : 2000.

f) Bestimmung der Erniedrigung der Oberflächenspannung des Wassers.

Saponine sind oberflächenaktiv. Zur Bestimmung der jeweiligen Erniedrigung der Oberflächenspannung sind verschiedene Methoden gebräuchlich. Bei den vorliegenden Untersuchungen wurde mit dem Traubeschen Stalagmometer gearbeitet. Dabei wird die Oberflächenspannung des destillierten Wassers und der verschiedenen Lösungen dadurch miteinander verglichen, daß die Tropfenzahl beim Durchlaufen von jeweils 2 ccm durch den Apparat festgestellt wird. Bei den vorliegenden Versuchen wurden außer der Tropfenzahl auch noch die Durchlaufszeiten bestimmt. Die Tropfenzahl der Lösungen wurde dann in Anlehnung an die Angaben von Kofler[19]) auf die Normaltropfenzahl von Wasser = 100 bezogen.

19) Biochem. Ztschr. **129**, 64 (1922).

Es ergaben sich aus je 5 Einzelversuchen folgende Mittelwerte:

Lösung	%ig	Tropfenzahl	Durchlaufszeit in Sekunden	Normaltropfenzahl
Dest. Wasser		39,2	48,8	100,0
Digitonin	0,1	52,0	47,2	132,8
Tigonin	0,1	47,5	46,5	121,2
Gitonin	0,1	52,7	48,1	134,4
Digitonin	0,01	41,8	46,4	106,7
Tigonin	0,01	42,0	46,1	107,1
Gitnin	0,01	40,4	48,8	103,0

In 0,1%iger Lösung war also Gitonin stärker wirksam als Digitonin und Tigonin, während in 0,01%iger Lösung Tigonin eine etwas stärkere Wirkung zeigte als Digitonin und Gitonin.

IV. Besprechung der Ergebnisse.

a) Hämolyseversuche.

Die vorliegenden vergleichenden Hämolyse-Versuche mit gewaschenen Blutkörperchen vom Rind, Schwein und Pferd zeigen bezüglich der Schnelligkeit des Ablaufs und der Grenzkonzentration deutlich, daß Digitonin die stärkste Wirkung hat; Gitonin wirkt etwas schwächer; Tigonin dagegen hat auffallenderweise selbst in mehrhundertfach stärkerer Lösung noch keine Wirkung. Zur genauen Bestimmung der hämolytischen Grenzkonzentration auch des Tigonins konnten stärkere Lösungen trotz der guten Löslichkeit des Tigonins in Wasser nicht angewandt werden, da Konzentrationen über 1 : 1000 die Isotonie der physiologischen Kochsalzlösung gestört hätten und daher kein einwandfreies Ergebnis mehr zu erwarten war.

Das Verhältnis der Wirksamkeit von Digitonin und Gitonin ist ähnlich, wie es Stumpf[20]) zwischen reinem Digitonin und einem älteren Handelspräparat von Digitonin gefunden hatte. Stumpf hatte aus seinen Ergebnissen geschlossen, daß die in dem Handelspräparat enthaltenen Begleitstoffe des Digitonins von geringerer hämolytischer Wirksamkeit sein müßten als das reine Glykosid. Um einen Anhalt dafür zu gewinnen, wieviel reines Digitonin wohl in

20) Inaug.-Diss. Würzburg 1937.

dem noch im Institut befindlichen Handelspräparat enthalten war, wurde unter Benutzung der auf S. 9 angeführten Angabe von Windaus eine 5%ige wäßrige Lösung des Präparates hergestellt und mit überschüssigem Äther versetzt. Überraschenderweise zeigte sich auch nach 1 Stunde noch keinerlei Fällung; erst nach etwa 1½ Stunden begann die Bildung eines Niederschlages. Das Präparat kann also nennenswerte Mengen von Digitonin kaum enthalten haben; vielmehr scheint es zum allergrößten Teil aus Gitonin zu bestehen. Die von Stumpf festgestellten Werte entsprachen auch ungefähr den Wirkungen, die in den vorliegenden Untersuchungen von Gitonin erhalten wurden.

Bei den Versuchen zur Bestimmung des Hämolytischen Index zeigt sich im großen und ganzen dasselbe Ergebnis wie bei obigen Hämolyseversuchen. Die Tatsache, daß Digitonin und Gitonin den gleichen hämolytischen Index zeigen, während sich doch Digitonin bei den vorausgegangenen Hämolysebestimmungen an gewaschenen Blutkörperchen als deutlich stärker erwies, läßt sich vielleicht durch Bindung eines Teils Saponins an das in den Aufschwemmungen des ungewaschenen Blutes noch enthaltene Cholesterin des Serums erklären. Es ist möglich, daß bei stärkeren Verdünnungen als 1 : 250 000 die dann noch verbleibende Saponinkonzentration sowohl bei Digitonin wie bei Gitonin zu gering ist, um noch Hämolyse herbeizuführen.

Ein Vergleich der bei den Hämolyseversuchen mit Digitonin erhaltenen Ergebnisse mit Literaturangaben läßt sich schlecht führen. Abgesehen von der verschieden hohen Resistenz der einzelnen Blutkörperchenarten sind die in früheren Jahren untersuchten Digitoninpräparate zum großen Teil noch stark mit fremden Beimengungen verunreinigt gewesen, obwohl sie auf Grund der damaligen Kenntnisse als rein bezeichnet wurden, da zur Zeit ihrer Herstellung die neuesten Reinigungs- und Darstellungsmethoden noch nicht bekannt waren.

Untersuchungen über die Hämolysewirkung des Gitonins und des Tigonins sind in der Literatur nicht zu finden.

b) Versuche an Paramäcien.

Auch bei Versuchen mit Paramäcien zeigt sich, daß Digitonin etwas stärker wirksam ist, als Gitonin, während Tigonin auch hier praktisch keine Wirkung besitzt. Auf diesem Gebiet sind mit Ausnahme der Untersuchungen von Stumpf Literaturangaben über alle drei Saponine nicht zu finden. Stumpf fand für reines Digitonin eine etwas schwächere Grenzkonzentration, doch war auch hier das Verhältnis der Wirksamkeit zwischen Digitonin und dem Gitonin enthaltendem Handelspräparat von Digitonin ähnlich, wie es jetzt zwischen Digitonin und reinem Gitonin gefunden wurde.

c) Versuche an Kaulquappen.

Wie bei den Hämolyseversuchen und den Versuchen mit Paramäcien erwies sich auch an Kaulquappen Digitonin als etwas stärker wirksam als Gitonin, während Tigonin selbst in über zehnfach stärkerer Dosis noch keine giftige Wirkung zeigte.

Stumpf fand die Grenze für eine tödliche Wirkung bei etwas schwächeren Konzentrationen des reinen Digitonins. Dies läßt sich darauf zurückführen, daß die jetzt benutzten Tiere schon älter und deshalb gegen die Giftwirkung auch schon widerstandsfähiger waren, als die damals verwandten. Sieburg und Bachmann[21]) fanden für das von ihnen benutzte Digitonin mit 1 : 400 000 die gleiche tödliche Grenzkonzentration wie Stumpf.

d) Versuche am isolierten Froschherzen.

Die Wirkung zahlreicher Saponinlösungen auf das isolierte Froschherz ist von Weinberg[22]) untersucht worden. Er stellte fest, daß starke Konzentrationen das Herz abtöten, schwächere Lösungen nur eine Schwächung der Herzkraft zur Folge haben, während ganz verdünnte Lösungen die Herztätigkeit steigern. Kobert[23]) faßte die Wirkung als rein muskuläre auf, da sie sowohl bei ganglienhaltigen, als bei ganglienfreien Herzen auftritt. Weinberg fand bei Digitonin Kiliani bei 1 : 50 000 eine Giftwirkung und bei 1 : 500 000 eine Steigerung der Herzleistung, während das von ihm

21) Biochem. Z. **126**, 130 (1921/22).
22) Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie **20**, 153 (1918).
23) Zit. bei Kofler, „Die Saponine" S. 166.

untersuchte Digitogenin in weit stärkeren Konzentrationen steigernd oder höchstens schwächend, aber nicht giftig wirkte. Weinberg gibt selbst an, daß das Digitonin Kiliani noch Gitonin enthielt. Ein von ihm untersuchtes Gitonin (Windaus) zeigte bei 1 : 500 000 nur eine schwächende, bei 1 : 250 000 noch eine steigernde Wirkung. Weinberg hatte mit dem Williamschen Apparat gearbeitet.

Stumpf fand bei Digitonin und dem Handelspräparat von Digitonin am isolierten Froschherzen in der Straubschen Versuchsanordnung in Konzentrationen von 1 : 100 000 eine deutliche Steigerung der Systole und Diastole und außerdem eine begünstigende Einwirkung auf Rhythmusstörungen des Herzens. Er fand eine völlige Übereinstimmung der Herzwirkung der beiden Digitoninpräparate, von denen das Handelspräparat, wie oben erwähnt, zum größten Teil aus Gitonin bestand.

Auch bei den vorliegenden Untersuchungen konnte beim Vergleich der Herzwirkungen des Digitonins, Gitonins und Tigonins eine bemerkenswerte Übereinstimmung der Wirkungen des Digitonins und des Gitonins festgestellt werden. Eine herzfördernde Wirkung konnte aber nur bei Verdünnungen von 1 : 200 000 beobachtet werden, während Lösungen von 1 : 100 000 bei beiden Stoffen wohl auch eine Zunahme der systolischen Kraft, aber zugleich eine Verminderung der diastolischen Erschlaffung zeigten. Eine günstige Wirkung auf bestehende Rhythmusstörungen konnte bei den Versuchen mit Digitonin nicht beobachtet werden, weil die Herzen ohnehin normal schlugen; wohl aber zeigte sich an anderen Herzen ein Verschwinden der Gruppenbildung nach Zugabe von Gitonin. Eine herzfördernde Wirkung des Tigonins konnte nur ganz vereinzelt und nicht lange anhaltend in 20fach stärkeren Lösungen als bei den anderen beiden Saponinen gefunden werden. Gegenüber Rhythmusstörungen war das Tigonin wirkungslos.

e) Versuche über Schaumzahl und Erniedrigung der Oberflächenspannung.

Bei allen diesen Untersuchungen hatte sich gezeigt, daß Digitonin und Gitonin die typischen Saponinwirkungen besitzen, daß aber das Tigonin, das seiner chemischen Struktur nach sicher zu den Saponinen gerechnet werden muß, praktisch keine einzige die-

ser Wirkungen aufweist. Durch die Untersuchungen über die Schaumzahl und die Erniedrigung der Oberflächenspannung der wässerigen Lösung sollte daher festgestellt werden, wie weit diese physikalischen Eigenschaften von Digitonin, Gitonin und Tigonin mit ihrer biologischen Wirksamkeit parallel gehen.

Kofler[24]) wies nach, daß bei Saponindrogen die Schaumzahl nicht proportional dem Gehalt an Saponinen und deren Wirksamkeit ist, indem er bei Drogenauszügen zugleich mit der Schaumzahl den Hämolytischen Index bestimmte. Auch Sieburg und Bachmann[25]) stellten fest, daß bei Lösungen von Saponinen die Schaumzahl nicht gleichmäßig mit der stärkeren Verdünnung abnimmt.

Nach den oben angeführten Schaumzahlbestimmungen der drei Digitalissaponine muß aber ein gewisser Zusammenhang zwischen Schaumzahl und biologischer Wirksamkeit bestehen, denn das Schaumvermögen des Tigonins war entsprechend seiner pharmakologischen Unwirksamkeit ganz gering. Die Schaumzahlen von Digitonin und Gitonin entsprachen auch ganz dem sonstigen gefundenen Verhältnis beider Stoffe.

Auffallenderweise entsprachen aber beim Vergleich der Oberflächenaktivität auf Grund der Tropfenzahl die erhaltenen Werte gar nicht dem sonst gefundenen Verhältnis der anderen Eigenschaften der drei Saponie. Eine 0,1%ige Tigoninlösung bewirkte zwar eine etwas geringere Erniedrigung der Oberflächenspannung als die entsprechenden Lösungen von Digitonin und Gitonin, aber in 0,01%iger Lösung wirkte Tigonin sogar noch etwas stärker als die anderen beiden Stoffe. Nach diesen Ergebnissen besteht bei ihnen gewiß keine ausschließliche Abhängigkeit der pharmakologischen Wirksamkeit von der Oberflächenaktivität. Auch Kofler[26]) prüfte die Oberflächenspannung und die Giftigkeit gegenüber Fischen an zwei Lösungen anderer Saponine und fand keine Übereinstimmung.

Der bei der Bestimmung der Schaumzahl gefundene Parallelismus zwischen Oberflächenwirkungen und Giftigkeit kann deshalb

24) Pharmaz. Monatsh. **3**, 117 (1922).
25) Biochem. Z. **126**, 130 (1921).
26) Biochem. Z. **126**, 64 (1922).

nicht allein auf die Erniedrigung der Oberflächenspannung des Wassers zurückzuführen sein. Offenbar spielen hier noch physikalisch-chemische Eigenschaften eine Rolle, die bei der Entstehung von Schäumen an der Häutchenbildung beteiligt sind.

Die chemischen Unterschiede zwischen den drei Digitalissaponinen beschränken sich nach unserer derzeitigen Kenntnis im wesentlichen darauf, daß das Tigonin am Kern des Glykosids keine freie Hydroxylgruppe besitzt, während das Digitonin deren zwei aufweist. Gitonin hat eine freie Hydroxylgruppe und außerdem eine etwas kürzere Zuckerkette als die anderen beiden Saponine.

In der Gruppe der neutralen Saponine ist die Wirkung auf die Oberflächenspannung des Wassers dem Gesamtkomplex Genin-Zucker eigen. Die Länge der Zuckerkette scheint hierbei keine Rolle zu spielen, ebensowenig wie bei der biologischen Wirkung der Stoffe. Für die Erzielung pharmakologischer Wirkungen ist aber offenbar die Gegenwart freier Hydroxylgruppen am Kern erforderlich.

V. Zusammenfassung.

Bei den vorliegenden Untersuchungen wurden erstmalig die reinen Saponine Digitonin, Gitonin und Tigonin hinsichtlich ihrer Wirksamkeit gegen rote Blutkörperchen, Paramäcien, Kaulquappen und das isolierte Froschherz, sowie hinsichtlich ihres Schaumvermögens und ihrer Oberflächenaktivität miteinander verglichen. Die benutzten Glykosidpräparate wurden selbst hergestellt.

Bei Versuchen über die hämolytische Wirkung erwies sich Digitonin als etwas stärker wirksam als Gitonin, während Tigonin keine Wirkung zeigte.

Auch bei Untersuchungen an Paramäcien und Kaulquappen zeigte sich dasselbe Verhältnis zwischen Digitonin und Gitonin wie bei der Hämolyse, während Tigonin wieder unwirksam blieb.

Am isolierten Froschherzen zeigten Digitonin und Gitonin keine deutlichen Unterschiede bezüglich der herzfördernden Wirkung ihrer hohen Verdünnungen. Bei Gitonin ließ sich vereinzelt eine günstige Wirkung gegenüber Rhythmusstörungen des Herzens nachweisen. Tigonin zeigte in einer 20fach stärkeren Lösung als die

anderen beiden Saponine nur einen ganz geringen Teil der Wirkung der anderen Stoffe; gegenüber Rhythmusstörungen war es wirkungslos.

Bei der Bestimmung der Oberflächenaktivität mit dem Stalagmometer konnte festgestellt werden, daß kein Zusammenhang zwischen pharmakologischer Wirkung und Erniedrigung der Oberflächenspannung besteht; denn Tigonin erniedrigte die Oberflächenspannung des Wassers annähernd ebenso stark wie die andern beiden Stoffe. Dagegen ließ die Bestimmung der Schaumzahl eine gewisse Parallelität zur pharmakologischen Wirksamkeit des betreffenden Stoffes erkennen.

Chemisch unterscheiden sich die drei Digitalissaponine, abgesehen von dem Fehlen einer Hexose beim Gitonin, durch die Zahl der freien Hydroxylgruppen an ihrem Kern. In den 3 Glykosiden ist die Zuckerkomponente an dieselbe Hydroxylgruppe gebunden. Dadurch bleiben bei Digitonin noch zwei, bei Gitonin noch eine, bei Tigonin dagegen keine freie Hydroxylgruppe am Kern übrig. Da das Tigonin nun bezüglich seiner chemischen Struktur und seiner Reaktionen, auch hinsichtlich seiner Oberflächenaktivität als ein echtes Saponin anzusehen ist, muß gefolgert werden, daß seine pharmakologische Unwirksamkeit durch das Fehlen einer freien Hydroxylgruppe am Kern bedingt ist, ohne welche die neutralen Saponine offenbar keine biologischen Wirkungen ausüben können.

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. phil. et med. Ferdinand Flury meinen ergebensten Dank aussprechen für die Überlassung des Themas, die Übernahme des Referates und für seine mir jederzeit freundlichst erteilten Ratschläge.

Herrn Dozent Dr. phil. et med. Wilhelm Neumann danke ich besonders für seine wertvolle Hilfe bei Ausführung der Versuche.

Lebenslauf.

Am 27. Juli 1909 wurde ich, Erich Aye, als ältester Sohn des Apothekenbesitzers Daniel Aye und seiner Ehefrau Johanna, geb. Böhme in Frankfurt a. d. Oder geboren. Nach Ablegung der Reifeprüfung am Staatl. Friedrichs-Gymnasium Frankfurt/Oder im Frühjahr 1929 wurde ich Apothekerpraktikant und bestand im März 1931 an der Regierung in Frankfurt/Oder das pharmazeutische Vorexamen. Bis November 1931 war ich als Assistent in Berliner und Frankfurter Apotheken tätig, um dann im Winter-Semester 1931/32 in Berlin das pharmazeutische Studium zu beginnen. Vom Winter-Semester 1932/33 an studierte ich in Freiburg/Br., wo ich am 9. November 1933 die pharmazeutische Staatsprüfung bestand. Anschließend studierte ich Medizin, 3 Semester vorklinisch in Freiburg/Br. und Heidelberg, wo ich im März 1935 das medizinische Vorexamen ablegte und als Kliniker in Heidelberg und Würzburg. Im Mai 1938 bestand ich an der Universität Würzburg die Medizinische Staatsprüfung.

Vorliegende Arbeit wurde im Winter-Semester 1936/37 und im Sommer-Semester 1937 am Pharmakologischen Institut der Universität Würzburg ausgeführt.

Tag der mündlichen Prüfung: 2.—3. Juni 1938.

Hiermit versichere ich ehrenwörtlich, daß ich außer den angegebenen Hilfsmitteln keine weiteren benutzt habe.

Würzburg, Mai 1938.

Erich Aye